

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00591  
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 29.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
260 447 1988. 10. 20. US

(11) Lajstromszám:

211 931 A9

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
A 61 K 31/56

Az alapul szolgáló szabadalom  
száma: 92069 országkódja: IL  
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak  
az oltalmi idő számítása szempontjából  
figyelembe veendő kezdő napja: 1989. 10. 19.  
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.  
A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) (73) Feltaláló és szabadalmas:

Pasquale, Samuel A., Basking Ridge, New Jersey (US)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Fogamzásgátló készítmény és módszer egy ösztrogén és egy progesztin  
felhasználásával

Az átmeneti oltalom az 18–28. igénypontokra vonatkozik.

211 931 A9  
HU

**MŰSZAKI TERÜLET**

A találmány fogamzásgátló módszerre vonatkozik kétszakaszos protokoll alkalmazásával, amely az áttöréses vérzés fellépését minimálisra csökkenti

**A TALÁLMÁNY HÁTTERE**

Az orális fogamzásgátlók először az 1960-as évek elején kerültek forgalomba. További kutatásukkal új, nagyon hatásos, az ösztrogént kisebb dózisban tartalmazó termékeket fejlesztettek ki. Egy ideje ismertes az ösztrogéneket és progesztineket tartalmazó kombinációs készítmények orális adagolása. A páciens normális 28 napos menstruációs ciklusának szimulálására üstötőn szekvenciális készítmények alkalmazása is ismert már. Ilyen esetekben az ösztrogént progesztin nélkül, nagy dózisban, 14–16 napig adagolják, majd az ösztrogént ugyanolyan nagy dózisban a progesztin aránylag nagy mennyiséggel együtt adagolják 5–6 napig és a következő 7–8 nap alatt sem ösztrogént, sem progesztint nem kap a páciens [Physician's Desk Reference, 30. kiadás, 1026., 1127. és 1532. oldal, (1976)].

Nemrégiben egy olyan szekvenciális kombinált adagolást közöltek [Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7. kiadás, 1430–1436. oldal, (1985)], amelynek során 7 napon át nagy dózisban ösztrogént adnak be progesztin nélkül, azután ugyanolyan nagy dózisú ösztrogént aránylag nagy mennyiséggel progesztinrel együtt adagolnak 15 napig, és a következő 6 nap alatt sem ösztrogént, sem progesztint nem kap a páciens.

A 4 292 315 számú és a 4 372 951 számú USA-beli szabadalmú leírásokban (Vorys) különböző szekvenciális és kombinációs orális fogamzásgátló adagoló rendszereket írnak le. A Vorys-féle szabadalmi leírásokban ismertetett rendszerek mindegyike egy olyan 7 napos szakasszal kezdődik, amelyben exogén szteroidokat nem adagolnak, majd a következő 7 napban egy „unopposed” ösztrogén vagy progesztin szteroid gyógyászatilag alacsony dózisát adják be naponta, ezt követi egy 14 napos időszak, amelyben az ösztrogén és progesztin különböző kombinációt különféle dózisokban adagolják naponta. A Vorys által leírt rendszerek egyikében sem alkalmaznak „unopposed” ösztrogént a menstruációs ciklus első 7 napjában. Kétfázisú és háromfázisú orális fogamzásgátló kombinációkat ismertetett Pasquale a 4 530 839, 4 544 554 és a 4 628 051 számú USA-beli szabadalmi leírásokban. A leírt kétfázisú és háromfázisú orális fogamzásgátló rendszerek nem foglalják magukba egy „unopposed” ösztrogén vegyületet adagolását a menstruációs ciklus első 7 napján. A kétfázisú kombinációs típusú orális fogamzásgátlóknál először egy ösztrogén és egy kis dózisban alkalmazott progesztin kombinációját adagolják 10–12 napon át. Ezután ugyanolyan ösztrogéndőzis és egy megnövelte progesztin dózis kombinációját alkalmazzák a 21 napos időtartam fennmaradó 9–11 napján. A kétfázisú rendszert azért fejlesztették ki, hogy a dózist csökkentsék és a vérzést elfogadható szinten tarthassák.

A háromfázisú orális fogamzásgátlásnál egy ösztrogén dózisát állandó értéken tartják a 21 napos időszak

alatt, míg a progesztin dózisát fokozatosan emelik egymást követő lépésekben. Így a 21 napos időszak első 7 napján naponta egy ösztrogén vegyületet egy progesztin kis dózisával kombinációban adnak be; ezután 5 napon át az ösztrogén vegyületet a progesztin közepes dózisával együtt adagolják naponta; majd a végző 7 napon egy ösztrogén hatású vegyület napi dózisát a progesztin nagy dózisával kombinálva adják be egy nőnek. Ezt a szakaszt azután egy 7 napos periódus követi, amely alatt nem adnak hormont a páciensnek.

10 A fentebb leírt ismert orális fogamzásgátló rendszerek hátránya, hogy gyakran lép fel áttöréses vérzés és szivárgás. Emellett a pete kiszökés vagy terhesség veszélye is fennáll, különösen, ha a ciklus alatt egy nap 15 a tabletta betével elmered [Chowdhury és munkatársai, Contraception, 22: 241–247 (1980); Molloy és munkatársai, Brit. Med. J., 290: 1474–1475. (1985)].

**A TALÁLMÁNY ÖSSZEFoglalása**

A jelen találmány egy kétszakaszos orális fogamzásgátló készítményre vonatkozik, amelyben a menstruációs ciklus első 7 napjának vége felé egy „unopposed” ösztrogén vegyületet adunk be; 1. napnak a menstruáció kezdő napját tekintjük. A szóbanforgó készítmény alkalmazása során egy fogamzóképes korban levő nőnek fogamzásgátlás céljából a fogamzásgátlás szempontjából egyetlen hatásos anyagként egy ösztrogén vegyületet tartalmazó induló készítményt adagolunk a menstruációs ciklus első 7 napjának végő részében, a 3–7. napon naponta, olyan napi dózisban, amely ösztrogén aktivitásban körülbelül 0,01–0,04 mg 17  $\alpha$ -etüni-ösztradiolnak felel meg. Ezután az első adagolási szakasz után, amelyben egy „unopposed” ösztrogén vegyületet aránylag kis dózisban adagolunk, a szóbanforgó készítmény alkalmazásának második szakasza kezdődik. A második szakaszban progesztint egymában vagy egy ösztrogén vegyülettel együtt tartalmazó követő készítményt alkalmazunk naponta a menstruációs ciklus körülbelül 28. napjáig.

A jelen találmány szerinti fogamzásgátlási módszerhez alkalmazott követő készítmény a menstruációs ciklus 7–28. napja között adagolandó és előnyösen egy ösztrogén vegyület és egy progesztin kombinációját tartalmazza. A második szakaszban adagolt készítmény lehet egyfázisú, kétfázisú vagy háromfázisú kombinációs orális fogamzásgátló készítmény. A jelen találmány szerinti gyógyász készítmény legalább 24 külön, egymást követő napi orális adagolás céljára készült egységedőzisból áll. Előnyösen legalább az első 3 dózisegység egy „unopposed” ösztrogén vegyület gyógyászatilag hatásos napi dózisát, és a fennmaradó dózisegységek mindegyike egy fent említett, progesztint magába foglaló készítmény gyógyászatilag hatásos napi dózisát tartalmazza.

55

**AZ ELŐNÖS KIVITELI ALAKOK RÉSZLETES ISMERTETÉSE**

A jelen találmány szerinti kétszakaszos protokol alkalmazása nők esetében fogamzásgátlási módszert tesz lehetővé az áttöréses vérzés fellépésének lehető

60

legkisebbre csökkentésével. A protokol első szakaszában a fogamzásgállás szempontjából egyetlen hatásos anyagként egy ösztrogén vegyületet tartalmazó készítményt adagolunk a menstruációs ciklus első 7 napjának második részében, előnyösen a menstruációs ciklus 4-7. napján. A protokol második szakaszában, amely közvetlenül az első szakasz befejezése után kezdődik, egy olyan készítmény követő napi dózisát adagoljuk a menstruációs ciklus 28. napjáig, amely progeszti tartalmaz. A jelen leírásban és igénypontokban a menstruációs ciklus 1. napja azt a napot jelenti, amelyen a menstruáció kezdetét észlelik.

- Ez a progesztintartalmú követő készítmény lehet:
  1. egy „unopposed” progeszti tartalmazó készítmény;
  2. egy ösztrogén és egy progeszti kombinációja;
  3. kétfázisú orális fogamzásgálló rendszer, amely szerint egy ösztrogén és egy progeszti kombinációs dózisát adagoljuk naponta, a menstruációs ciklus körülbelül 10 napján át, majd egy másik, ösztrogén vegyületet és progeszti tartalmazó követő dózist adunk be naponta a menstruációs ciklus fennmaradó napjain; vagy
  4. háromfázisú orális fogamzásgálló rendszer, amelyben 3 x 7 napi dózist adunk be egymást követően előre meghatározott sorrendben. Az egyes csoportok dózisegységei egy ösztrogén vegyületet és egy progeszti tartalmazó készítményből állnak; azonban a három csoportban az ösztrogén vegyület és a progeszti tömegaránya egymástól eltérő.

Az ösztrogén vegyületek, abban az értelemben, ahogy a leírásban használjuk, magukba foglalják a hormonokat, valamint az egyéb ösztrogénhatású vegyületeket is. Az ösztrogén vegyület tehát egy olyan vegyület, amely a nők szervezetében egy endogén ösztrogén által normálisan előidézettet hasonló fisiológiai válasz kiváltására, sgy például a tüsző stimuláló hormon [follicle stimulating hormone (FSH)] kiválasztásának gátlására képes. Ilyen vegyülek például a 17 $\alpha$ -etinil-ösztradiol-3-metil-éter, mesztranol, 17 $\beta$ -ösztradiol, 17 $\alpha$ -etinil-ösztradiol és hasonlók.

A jelen találmány szerint alkalmazható progesztnek közül a progeszteront és származékeit, például a 17-hidroxi-progeszteron-észtereket és a 19-nor-17-hidroxi-progeszteron-észtereket, a 17 $\alpha$ -etinil-tesztoszteront, a 17 $\alpha$ -etinil-19-nor-tesztoszteront és származékaikat, a noretindron, norgesztrelt, norgesztamátot, Desogestrel-t és a D-17 $\beta$ -acetoxy-17 $\beta$ -etil-17 $\alpha$ -etinil-gon-4-en-3-on-oximot említhetjük. Az előnyös progesztnek a noretindron, A-norgesztrel és a D-17 $\beta$ -acetoxy-13 $\beta$ -etil-17 $\alpha$ -etinil-gon-4-en-3-onoxim.

A jelen találmány szerint az ösztrogén vegyület előnyös dózisa az ösztrogén hatás szempontjából körülbelül 0,01-0,04 mg 17 $\alpha$ -etinil-ösztradiolnal egyenértékű dózis.

A progesztin előnyös dózisa a találmány szerint körülbelül 0,5-1,0 mg.

A spontán menstruációs ciklusokban a domináns tüsző a menstruációs ciklus első 6 napja alatt erősödik meg, amikor a első napnak a vérzés első napját tekintjük. Ezen időszak alatt az FSH-szint egy kicsit megemelkedik, és aztán lecsökken, majd a ciklus középső

részében, az ovuláció idején ismét csúcsot ér el. A jelen találmány azt a tényt használja fel, hogy az ösztrogén visszasorítja az FSH-szintet. Így a menstruációs ciklus első 7 napjában, a tüszőrőlés idején adagolt ösztrogén jelenlétében kevésbé valószínű, hogy egy dózisegység kimaradásakor petekiszökésre kerül sor.

- 5 A menstruációs ciklus e korai szakaszában adagolt ösztrogén megakadályozza a domináns tüsző megerősítését is, és így lehetővé teszi a menstruációs ciklus 7. és 28. napja között az orális fogamzásgálló készítményben az ösztrogénnel és a progesztrinnel a fogamzás gátlásához szükséges dózisának csökkentését. Emellett az ösztrogének stimulálják a progeszteron receptorhelyeket. A progeszteron receptorok stimulálásával a menstruációs ciklus elején az ösztrogén adagolás csökkenti a menstruációk közötti vérzés fellépésének gyakoriságát. A találmány szerinti kis dózisú orális fogamzásgállók tehát minimálisra csökkentik az áttöréses vérzést és a szivárgást.
- 10
- 15

A menstruációs ciklus tüszőnövekedési periódusa 20 alatti „unopposed” ösztrogén adagolás után egy második adagolási szakasz következik, amelynek 21 napja alatt egy standard orális fogamzásgálló készítményt adunk be napi dózisokban. Ez a második szakasz progesztintartalmú készítmény napi dózisainak egymás 25 utáni beadásából áll.

A találmány szerinti módszer második szakaszára azok az orális fogamzásgálló készítmények a jellemzőek, amelyek egy ösztrogén vegyület és egy progesztin egy vagy több kombinációs dózisát vagy egymagában 30 a progeszti tartalmazzák. Az ilyen, ösztrogén vegyületet és progeszti tartalmazó követő kombinációk alkothatnak egyfázisú, kétfázisú vagy háromfázisú orális fogamzásgálló rendszert.

Az egyfázisú rendszerben a találmány szerinti módszer második szakaszának 21 napján át egy ösztrogén vegyület és egy progesztin kombinációjának egyetlen dózisát adjuk be naponta. Egy előnyös egyfázisú rendszerben egy 0,035 mg etinil-ösztradiolt és 0,5 mg noretindront tartalmazó napi egységdózist alkalmazunk.

40 A kétfázisú rendszerben egy ösztrogén és egy progesztin két különböző dózisát adagoljuk, az egyiket a 21 napos időszakban körülbelül 7 és körülbelül 10 nap között ideig, és a másodikat a menstruációs ciklusból hátralevő napokon.

45 Az egyik előnyös rendszerben egymás után több követő készítményt alkalmazunk. Az ösztrogén vegyület napi dózisa lényegében azonos mindegyik beadott követő készítményben, a progeszti napi dózisa pedig nő minden egyik további követő készítményben. Egy különösen előnyös megvalósítási mód szerint napi 0,035 mg etinil-ösztradiolt és 0,5 mg noretindront adunk be a nőnek körülbelül 7 - körülbelül 10 napon át, majd közvetlenül ezután, a menstruációs ciklus hátralevő részében napi 0,035 mg etinil-ösztradiolt és 1,0 mg noretindront adagolunk.

55 A háromfázisú rendszerben a beadást 3, megközelítőleg 7 napos periódusra osztjuk a napi orális fogamzásgálló beadása szempontjából; egy ösztrogén vegyület és egy progeszti kombinációjának napi dózisszintje az egy másik követő, körülbelül 7 napos periódusok szerint változik. A háromfázisú rendszerben a 3 megfelelő dózis lehet

egymástól különböző vagy egymáshoz hasonló az adagolás első és harmadik 7 napos periódusában.

Egy különösen előnyös megvalósítási mód szerint 0,035 mg etinil-ösztradiol és 0,5 mg noretindron napi dózist adagolunk egy nőnek körülbelül 7 napon át, majd a közvetlenül ezután következő 7 napon át 0,035 mg etinil-ösztradiolt és 0,75 mg noretindront adunk be, és közvetlenül eztkövetően napi 0,035 mg etinil-ösztradiolt és 1,0 mg noretindront adagolunk a menstruációs ciklus fennmaradó 7 napja alatt.

Egy második előnyös fogamzásgátló rendszerben több követő készítményt adagolunk egymási után, amelyekben az ösztrigén vegyület napi dózisa lényegében azonos mindegyik beadott követő készítményben és a progesztin napi dózisa az egymás után beadt követő készítményekben először a kezdeti dózist meghaladó szintre emelkeik, majd az első ízben adagolt napi progesztin dózisig csökken. Egy különösen előnyös megvalósítási mód szerint napi 0,035 mg etinil-ösztradiolt és 0,5 mg noretindront adagolunk körülbelül 7 napig, közvetlenül ezt követően napi 0,035 mg etinil-ösztradiolt és 1,0 mg noretindront adunk körülbelül további 7 napig, és közvetlenül ezután ismét napi 0,035 mg etinil-ösztradiol és 0,5 mg noretindron dózist adagolunk a menstruációs ciklus fennmaradó 7 napján.

Az ösztrigén és progesztin komponenseket a jelen találmány szerinti második szakaszban előnyösen egymással összekerverve adagoljuk, de külön is beadhatjuk. Általában a hatóanyagokat egyetlen dózisegységgé formulázzuk. Előnyös dózisegységek a tablettaik és pilulák.

A dózisegységekben a fogamzásgátló hatóanyagokat segédanyagokkal, vívőanyagokkal és gyógyászatilag elfogadható hordozókkal kombináljuk, amelyeket a szakemberek az általánosan elfogadott gyógyszerészeti gyakorlatban szokásosan alkalmaznak a gyógyszerek előállítására. A gyógyászatilag elfogadható hordozók körül példaként a kukoricakeményítőt, laktózt, dikalcium-foszfátot, a sűrítő anyagokat, például a tragantmézgát és metilcellulózt (U.S.P.) a finomszemcsés szilícium-dioxidot, poli(vinil-pirrolidon)-t, a magnézium-sztearátot és hasonlókat említhetünk. Emellett a szilárd hordozó lehet biológiaileg lebontható vagy nem lebontható polímer és polipeptid hordozó. Antioxidánsok, például metil-parabén és propil-parabén, valamint édesítőszerek, így nád- vagy répacukor, szacharin-nátriumsó, nátrium-ciklamát és olyan dipeptid-metil-észter édesítők is jelen lehetnek, amelyeket NUTRA SWEET (aspartame) védjeggyel hoz forgalomba a Nutrasweet Company (North Chicago, IL). A különböző orálisan beadható dózisformák közül különösen előnyösek a tablettaik, kapszulák és pilulák.

Egy találmány szerinti gyógyszer adagoló rendszerbe kiszerelt gyógyszerkészítmény legalább 24 hatóanyag dózisegységet tartalmaz megfelelő, egymást követő elrendezésben. Előnyösen a gyógyszercsomag 28 dózisegységből áll, beleérte a placebo egységeket is. Ez a gyógyszeradagoló rendszer a találmány szerinti módszer első szakaszában való alkalmazásra legalább 4 dózisegységet, és a második szakaszában való alkalmazásra 21 dózisegységet tartalmaz. Egy dózisegység az a napi dózis, amelyet az adagolás időszakában naponta be kell venni.

Egy különösen előnyös kiviteli alaknál az adagoló rendszerbe kiszerelt gyógyszerkészítmény 28 tabletta-ból áll. A sorozat első tablettaiban placebo van, a következő 4 vagy 5 tabletta egy „unopposed” ösztrigén vegyületet tartalmazó készítmény, és a sorozatban fennmaradó 21 tabletta egy kívánt orális fogamzásgátló követő készítményt tartalmaz, a fentiek szerint.

Egy előnyös kiviteli alak esetében a 21 követő dózisegység mindegyike egy ösztrigén vegyület és egy progesztin lényegében azonos napi dózisát tartalmazza.

Egy másik előnyös kiviteli alaknak megfelelően a 21 követő dózisegység első csoportját képező 10 egyésg mindegyike egy ösztrigén vegyület fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózisát progesztinnel, a második csoportot alkotó 11 dózisegység mindegyike pedig egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos követő mennyiséget egy ösztrigén vegyüettel együtt tartalmazza.

Egy másik előnyös kiviteli alak szerint a 21 követő dózisegység 3 egymást követő, egyenként körülbelül 7 dózisegységes csoportot alkot, és mindegyik csoport egy ösztrigén és egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózisegységeit tartalmazza. Az ösztrigén vegyület és a progesztin minden egyes csoportban lényegében azonos tömegarányban van jelen, azzal a megkötéssel, hogy az ösztrigén vegyület és a progesztin tömegaránya az egyes, egymást követő csoportok dózisegységeiben eltérő.

A következőkben csak a bemutatás céljából és nem korlátozó jelleggel néhány konkrét példát ismertetünk.

### 1. példa

#### Ösztrigén vegyület és egyfázisú fogamzásgátló rendszer

Egy menstruáló nőnek a menstruációs ciklus első 2 napján placebo tablettait adunk; az 1. nap a vérzés kezdetének napja. A 3-7. napon, a határokot is beleérte, naponta 0,02 mg etinil-ösztradiolt adagolunk. A 8. naptól a menstruációs ciklus végéig a 28. napon, a határt is beleérte, naponta 0,035 mg etinil-ösztradiolt és 0,5 mg noretindront adunk be. A rendszert az I. táblázat mutatja.

#### I. táblázat Fogamzásgátló rendszer

	Nap	1	2	3	4	5	6	7
	Készítmény	P	P	E	E	E	E	E
	Nap	8	9	10	11	12	13	14
	Készítmény	C	C	C	C	C	C	C
	Nap	15	16	17	18	19	20	21
50	Készítmény	C	C	C	C	C	C	C
	Nap	22	23	24	25	26	27	28
	Készítmény	C	C	C	C	C	C	C

Nap = a menstruációs ciklus napja; az 1. nap a vérzés első napja

55 Készítmény = a menstruációs ciklus megfelelő napján bevett napi dózisegységen lévő hatóanyag(ok)

P = placebo, nem tartalmaz fogamzásgátló anyagot

E = 0,02 mg etinil-ösztradiol

C = 0,035 mg etinil-ösztradiol és 0,5 mg noretindront tartalmazó kombináció

## 2. példa

## Ösztrogén vegyület és egyfázisú fogamzásgátló rendszer

Egy menstruáló nőnek a menstruációs ciklus első 2 napján placebo tabletált adunk; az 1. nap a vérzés kezdetének napja. A 3–7. napon, a határokat is beleértve, naponta 0,04 mg etinil-ösztrodiol adagolunk. A 8. naptól a menstruációs ciklus végéig, a 28. napot is beleértve, 0,035 mg etinil-ösztrodiol és 0,5 mg noretindron adunk be naponta. A rendszert a II. táblázat mutatja.

*II. táblázat*  
*Fogamzásgátló rendszer*

Nap	1	2	3	4	5	6	7
Készítmény	P	P	E	E	E	E	E
Nap	8	9	10	11	12	13	14
Készítmény	C	C	C	C	C	C	C
Nap	15	16	17	18	19	20	21
Készítmény	C	C	C	C	C	C	C
Nap	22	23	24	25	26	27	28
Készítmény	C	C	C	C	C	C	C

Nap = a menstruációs ciklus napja; az 1. nap a vérzés első napja

Készítmény = a menstruációs ciklus megfelelő napján bevett napi dózisegységben lévő hatóanyag(ok)

P = placebo, nem tartalmaz fogamzásgátló anyagot

E = 0,04 mg etinil-ösztrodiol

C = 0,035 mg etinil-ösztrodiol és 0,5 mg noretindron tartalmazó kombináció

## 3. példa

## Ösztrogén vegyület és háromfázisú fogamzásgátló rendszer

Egy menstruáló nőnek a menstruációs ciklus első 2 napján placebo tabletált adunk; az 1. nap a vérzés kezdetének napja. A 3–7. napon, a határokat is beleértve, naponta körülbelül 0,02 – körülbelül 0,04 mg etinil-ösztrodiol adagolunk. A 8–14. napon, a határokat is beleértve, 0,035 mg etinil-ösztrodiol 0,5 mg noretindronnal, a 15–21. napon, a határokat is beleértve, 0,033 mg etinil-ösztrodiol 0,75 mg noretindronnal, a harmadik fázisban, a 22–28. napon, a határokat is beleértve, 0,035 mg etinil-ösztrodiol 1,0 mg noretindronnal együtt adunk be naponta. A rendszert a III. táblázat mutatja.

*III. táblázat**Fogamzásgátló rendszer*

Nap	1	2	3	4	5	6	7
Készítmény	P	P	E	E	E	E	E
Nap	8	9	10	11	12	13	14
Készítmény	C1						
Nap	15	16	17	18	19	20	21

Készítmény	C2						
Nap	22	23	24	25	26	27	28
Készítmény	C3						

Nap = a menstruációs ciklus napja; az 1. nap a vérzés első napja

Készítmény = a menstruációs ciklus megfelelő napján bevett napi dózisegységben lévő hatóanyag(ok)

P = placebo, nem tartalmaz fogamzásgátló anyagot

E = körülbelül 0,02 – körülbelül 0,04 mg etinil-ösztrodiol

C1 = 0,035 mg etinil-ösztrodiol és 0,5 mg noretindron

C2 = 0,035 mg etinil-ösztrodiol és 0,75 mg noretindron

C3 = 0,035 mg etinil-ösztrodiol és 1,0 mg noretindron

15 A fenti leírás, benne a speciális megvalósítási módserek és példák a jelen találmány bemutatására szolgálnak és semmiképpen sem korlátozó jellegük.

16 A találmány körén belül számos más variáció és módosítás hatásos lehet, anélkül, hogy a jelen találmány valódi szellemétől és körétől eltérnénk.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

25 1. Eljárás fogamzás gátlására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy fogamzásképes korú nőnek, a menstruációs ciklusának 3. napjától a 7 napjáig, amikor az 1. nap a menstruáció első napja, először naponta a fogamzásgátlás szempontjából egyetlen hatásos anyagként egy ösztrogén vegyületet – melynek ösztrogén aktivitása körülbelül 0,01- körülbelül 0,04 mg 17 $\beta$ -etinil-ösztrodiolével egyenértékű – tartalmazó készítményt adagolunk, majd

35 b) a fenti nőnek a menstruációs ciklusának a 28. napjával bezárólag naponta legalább egy további, valamely progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózisát tartalmazó követő készítményt adunk be.

40 2. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a követő készítmény a fogamzásgátlás szempontjából egyetlen hatásos anyagként egy progeszint tartalmaz.

45 3. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a követő készítmény egy ösztrogén vegyület és egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos mennyiségét tartalmazza.

50 4. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként etinil-ösztrodiol alkalmazunk.

55 5. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként mesztiranolt alkalmazunk.

60 6. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként 17 $\beta$ -ösztrodiol alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a követő készítmény körülbelül 0,5 mg és körülbelül 1,0 mg közötti napi dózisban noretindront tartalmaz.

8. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy progesztinként D-norgesztrelt alkalmazunk.

9. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy progesztinként D-17 $\beta$ -acetoxy-13 $\beta$ -etyl-17 $\alpha$ -etinil-gon-4-én-3-on-oximot alkalmazunk

10. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy progesztinként 19-nor-17-hidroxi-progeszteron-észtert alkalmazunk.

11. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként etinil-ösztradiolt és progesztinként noretindront alkalmazunk.

12. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként mesztranolt és progesztinként D-norgesztrelt alkalmazunk.

13. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy több követő készítményt adagolunk egymást követően, amelyekben az ösztrogén vegyület napi dózisa lényegében mindegyik követő készítményben azonos, és a progesztin napi dózisa minden egyik egymás után következő követő készítményben nő az előzőhöz képest.

14. A 13. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ösztrogén vegyületként etinil-ösztradiolt és progesztinként noretindront alkalmazunk.

15. A 14. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az etinil-ösztradiol napi dózisa körülbelül 0,035 mg.

16. Az 1. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy több követő készítményt adagolunk sorozatosan egymás után, amelyekben az ösztrogén vegyület napi dózisa lényegében mindegyik követő készítményben azonos; és a progesztin napi dózisa az egymás után következő követő készítményekben először a kezdetben adagolt napi progesztin dózis fölé emelkedik, majd a kezdetben adagolt napi progesztin dózisra csökken.

17. A 16. igénypont szerinti fogamzásgátló eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az etinil-ösztradiol napi dózisa 0,035 mg.

18. Gyógyszerkészítmény gyógyszer adagoló rendszer formájában, amely legalább 24 különálló, orális adagolásra alkalmas napi dózisegységből áll, *azzal jellemezve*; hogy

legalább 4, de legfeljebb 5 induló dózisegységének mindegyike egy ösztrogén vegyület fogamzásgátlás szempontjából hatásos, lényegében azonos napi dózisát; és

21 további, követő dózisegységének mindegyike egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózisát tartalmazza.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a 21 további, követő dózisegység mindegyi-

ke a progesztin lényegében azonos napi dózisát tartalmazza.

20. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a 21 további, követő dózisegység mindegyike egy ösztrogén vegyület és egy progesztin lényegében azonos napi dózisát tartalmazza.

21. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a 21 további dózisegység két csoportot alkot, és az első csoport 10 dózisegységének mindegyike egy ösztrogén vegyület fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózisát egy progesztin nappal együtt, és a második csoport 11 dózisegységének mindegyike egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos meny nyiségtől egy ösztrogén vegyüettel együtt tartalmazza.

22. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a fenti követő dózisegységek három egymárt követő, egyenként körülbelül 7 dózisegységből álló csoportot alkotnak, ezen csoportok minden egyike egy ösztrogén vegyület és egy progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózisegységét tartalmazza, lényegében azonos tömegarányban, azzal a kikötéssel, hogy a fenti ösztrogén vegyület és a fenti progesztin tömegaránya az egymást követő csoportok dózisegységeiben különböző.

23. A 22. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az ösztrogén vegyület és a progesztin tömegaránya az első és harmadik csoport dózisegységeiben lényegében azonos.

24. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az induló dózisegységek ösztrogén vegyületként etinil-ösztradiolt tartalmaznak.

25. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az induló dózisegységek ösztrogén vegyületként mesztranolt tartalmaznak.

26. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az induló dózisegységek ösztrogén vegyületként 17 $\beta$ -ösztradiolt tartalmaznak.

27. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely progesztinként noretindront tartalmaz.

28. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely progesztinként D-norgesztrelt tartalmaz

29. Fogamzásgátló módszer, *azzal jellemezve*, hogy a) egy fogamzásképes korú nőnek, a menstruációs ciklusának 4. napjától a 7. napjáig, amikor az 1. nap a menstruáció első napja, először naponta a fogamzásgátlás szempontjából egyetlen hatásos anyagként egy ösztrogén vegyületet – melynek ösztrogén aktivitása körülbelül 0,01 – körülbelül 0,04 mg 17 $\alpha$ -etinil-ösztradiolével egyenértékű – tartalmazó készítményt adagolunk, majd

b) a fenti nőnek a menstruációs ciklusának a 28. napjával bezárólag naponta legalább egy további, valamely progesztin fogamzásgátlás szempontjából hatásos napi dózisát tartalmazó követő készítményt adunk be.